

M. Kir. Horthy Miklós tudományegyetem Gyógyszertani Intézet  
igazgató: Dr. Jancsó Miklós egy. nyil. tanár.

" A saponinok fölszívódást elősegítő hatásáról."

Szeged, 1942

Leitner Herta  
Gyógyszerész-tudományi doktori  
értekezése.



## A saponinok felszívódást elősegítő hatásáról.

Doktori értekezésem feladata az volt, hogy a saponinoknak a felszívódást elősegítő hatásával foglalkozzam. Különösképpen épen olyan saponinoknak vizsgálata volt a feladat, amelyek peroralisan az emberi szervezetre káros hatással nincsenek. A glyzyrhizin és a spenót saponinok segítségével próbáltam ezt a kérdést új oldalról megvilágítani.

A célom az volt, hogy egyszerű, de mégis megbízható kísérleti módszerrel bizonyítsam be a saponinok felszívódást elősegítő hatását. Sikerült ezt a problémát a vitális festéssel megoldanom. Így élő állatokon, tehát vitális körülmények között tudtam a saponinok felszívódást elősegítő hatását egyszerű optikai módon demonstrálni. A másik célom volt tisztázni azt, hogy milyen a saponinoknak a felszívódást elősegítő hatásának a mechanizmusa?

A modern farmakológia saponinok elnevezés alatt olyan vegyületeket ért, melyek nitrogén mentes glykosidák, optikailag aktívak, maradandó koloid oldatot adnak, vízzel összekeverve habzanak, a vörösvértestekre haemolytikusan hatnak.

Óvatos hidrolisis után a saponinokból előbb másodlagos glykosidák keletkeznek, melyeket kezdeti sapogenineknek vagy proesapogenineknek neveznek. Ezek biológiai szempontból az eredeti glykosidákhoz hasonló tulajdonsággal rendelkeznek. Erőteljes további hidrolisis után egy u.n. vég-sapogenin keletkezik, mint aglykon. A saponinok egyrészt neutrális, másrészt savanyu karakterűek. A savanyu saponinok vízben akkor oldódnak jól, ha előbb alkali-karbonátot, vagy lugot adunk a vízhez.



A saponinok a növényvilágban annyira el vannak terjedve, hogy fontos növényfiziológiai funkciót kell a saponinoknak tulajdonítani. Mivel a saponinoknak ~~x~~ szénhydrát komponensük van, mint cukor raktározók játszanak szerepet a növény életében. Azonkívül az állatok rágása ellen is védi a növényzetet, pl. a mezei egér rágása ellen. Az emberi és állati táplálékokban gyakran találkozik saponinokkal tehát fontos a saponinok~~nak~~ hatásának vizsgálata a táplálkozás szempontjából is.

Több kutató vizsgálata szerint a növényekben egymás mellett <sup>több</sup> saponin található, Kobert már 1891-ben megállapította a saponinok általános formuláját  $C_n H_{2n-8} O_{10}$ . Ennek a formulának kb. 40 saponin képlet felel meg. Ujabban még több saponint vizsgáltak, melynek általános képlete  $C_n H_{2n-16} O_{28}$ , ide tartozik a digitonin is.

Ha a saponint teljesen hydrolisáljuk szénhydrátokat kapunk, így glucosét, fructosét, arabinosét, galactosét, rhamnosét, methylpentosét, glucoronsavat, galacturonsavat stb. Az utóbbi időben a saponinokat 2 csoportra osztották. Az első csoportban azok a saponinok tartoznak, melyeknek aglykonjuk triterpen, a másodikban, melyeknek aglykonjuk cholán csoport. ~~Ez~~ a csoport közelebbi rokon a sterinekkel. A triterpen csoporthoz sok saponin tartozik, míg a cholán csoporthoz kevés, ilyen a digitonin, gitonin és a solanin. A glyzyrrhizin, a quillaja- és a primulasaponin a triterpen csoporthoz tartozik. / Blumenschrom Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 197.b.6.H.584. 1941./ Ha a saponineket~~ek~~ erős alkalival kezeljük, zsírsavak hasadhatnak le, ecetsav, propionsav, vajsav, valériánsav, keletkezhet.

A saponin vegyületei közül a saponincholesteridnek van jelentősége. A saponin haemolytikus hatása is ezen a kémiai kötésen alapszik. A saponincholesterideknek nagy jelentőségük az, hogy egyesek kristályosak és így a saponinok kémiai képletének meg-







tist és náthát kapnak. Erős helyi izgató hatása van a saponinnak az orr nyálkahártyájára és a légcsőre. Ezen a jelenségen alapszik a saponinoknak az alkalmazása mint köptetőknek. A saponinok a bélben nem szívódhatnak fel, azonban a bélmirigyek secretióját növelik és a bél-peristaltikát így fokozzák. Ha a növényevő állatoknál valami oknál fogva bél-katharnus keletkezik, a saponinok lebomlása, kiürülése megváltozik és enteritist kapnak. A saponinok u. i. normális esetben nehezen és általában egyáltalán nem szívódnak fel a gyomor bél-traktusból. Különféle állatfajoknál aszerint, hogy a gyomor-béltraktus fermentjei hogyan hatnak, más és más mértékben hasadnak le a saponinok. Az egyetlen sapotoxin az agrostemma-sapotoxin; mely állatoknál betegséget okozhat sőt el is pusztulhatnak tőle. Ez a sapotoxin felszívódik.

Ha a Pawlow féle kísérlettel kutyának 0,5 g saponint adnak a gyomornedv mennyisége 3-tól 7-szeresére emelkedik. A nyulak sokkal kevésbé érzékenyek ebből a szempontból mint a kutyák. Lassan növekedő dózisban azonban bizonyos immunizálódás áll elő a saponinokkal szemben.

A felszívódott, vagy intravénásan beadott saponinok a kiválasztása már a nyálmiriggyel kezdődhet, ahogyan azt Schulz<sup>4</sup> /Arb.d.Pharmakol.Inst.zu Dorpat 1475.1896./ a sarsaparilla sarsaponinjára vonatkozólag kimutatta. Fontos még az a kérdés, hogy a saponinok változatlanul kiválasztódnak-e a vizelettel. Erre már 1903-ban Frieboes megadta a feleletet./Beitraege zur Kenntniss der Guajakpreparate, Stuttgart/ ; vizeletben tisztán kimutatott guajak-saponint. A Herba Herniariae-t már évszázadok óta használják hólyagbántalmaknál. A herniaria-saponin szintén változatlanul megy át a vizeletbe.



A saponinoknak mint expectoransoknak a használata azon alapszik, hogy a nyálmirigyek, bronchusok már a saponinok igen kis mennyiségére igen erősen reagálnak és dus, folyékony secretió indul meg. A bronchusemirigyek secretió megnövekedése reflektorikus uton történik, mert a saponin a száj nyálkahártyáját izgatja, Reflektorikus izgalom hatására történik a gyomornedvmirigyek secretiójának a megnövekedése is. A verejték-mirigyek működésének a megnövekedését azonban még nem vizsgálták meg kellőképpen de évszázadok óta ismerik a saponinek izzasztó hatását.

Kobert már 1904-ben kimutatta macska kísérlettel, hogy saponin nem letális dózisának intravénás beadása után bizonyos fokú immunizálás jön létre. A vérplazmában a cholesterin tartalom megszorodik és így történik az, hogy a további saponin adagolással szemben az érzékenység megszűnik, Rywoshnak /Arch.f.d.ges.Physiol.196.643. 1921./ sikerült patkányoknál nagy mennyiségű cholesterin beadása után a vörösvértestek ellenálló képességét a saponin haemolízissel szemben megnövelni.

A saponinok felszívódást elősegítő hatását glyzyrrizin és spenót-saponinnal vizsgáltam.

#### A glyzyrrizin és a spenót saponinjának előállítás.

~~xxxglyzyrrizin~~  
Már évszázadokkal ezelőtt mint értékes főzeléket tekintették a spenótot, sőt orvosságnak is tartották. Az újabb kutatások kimutatták, hogy a spenót sok chlorophyllt, vasat, vitaminokat tartalmaz. Ha quantitative vizsgáljuk ezeket az anyagokat, a spenótban, rájövünk arra, hogy sok más főzelék is tartalmazza ezeket, sőt még nagyobb mennyiségben is. A spe-



nótban nincs több vitamin, mint más zöldségekben. Mégis van egy alkotórész a spenótban, ami becsesebbé teszi a spenótot, mint a többi zöldséget, és ez az alkotórész a saponin. A saponin elősegíti a spenótban lévő értékes alkotórészek felszívódását. György kísérletei szerint csecsemőknél spenótadagolásra sulynövekedés állott elő. A spenótban a saponinokat Kobert már 1914-ben felfedezte. Kobert ekkor a spenótnak a táplálkozási-fiziológiai jelentőségét annak tulajdonította, hogy a benne lévő saponin elősegíti a gyomornedvkiválasztást.

Kobert egy neutrális és egy savanyu saponinról tesz említést. Kobert halála után a kutatók nem sokat törődtek a spenót saponin tartalmával inkább a vitaminok kutatása lépett később előtérbe.

Kísérleteimben azt találtam, hogy a spenót saponinjának igen nagy biológiai jelentősége van, a felszívódást nagymértékben gyorsítja.

Kobert szerint több spenót féle tartalmaz saponint, de nálunk általában csak a spinacea oleaceae-t használjuk.

A spenót saponinjának a haemolytikus hatását ph.6.1 mellett vizsgáljuk. A ph-t phospatpuffer-rel állítjuk be. A ph nagy szerepet játszik itt a haemolízisnél. A Hionok általában a haemolízisre hatással vannak. Ebből a szempontból eddig két típust különböztettek meg. Az első típusnál a haemolytikus hatás 8.7ph és 9.6 ph.-között a leggyengébb és növekszik a reakció eltolódásával. A második típusnál a haemolytikus hatás kb. 10.5ph előtt nagyon csekély, vagy pedig teljesen megszűnik, viszont savanyu környezetben 5.6 ph mellett sokszoros értéket ér el. A spenót saponinja ehhez az utóbbi csoportba tartozik. A spenót saponinnak savanyu környezetben sokkal nagyobb a haemolytikus hatása



Mig 6.1ph.-nál a a vérgelatinán elég erős haemolytikus hatás mutatkozik, 7.4 ph mellett a haemolizis elég gyenge. Ez érvényes nem csak a levelekből, hanem a magból készült saponinekre is. A gyökereknél a savanyu vérgelatonán a haemolisis erős, de ahogyan a reactió az alkali félé hajlik, a haemolizis csökkenése nem olyan erős, mint az előbb említettekénél. Ezt Dafert /<sup>7</sup>Zeitschr.f. Untersuch.Lebensmittel 1930.60.408./ azzal magyarázza, hogy a spenót gyökér saponinja savanyu karakterű. A savanyu saponinnak a savanyu gelatinban nem kedvező az oldása, - a leveleknél és a magoknál viszont a saponin neutrális. Dafertnek az a vizsgálata, hogy a levelek csak igen csekély saponint tartalmaznak, arra vezethető vissza, hogy a ph.-t a vizsgálatainál nem vette figyelembe.

<sup>8</sup>  
Kofler és Fischer/ Arch,f,Exp.Path.u.Pharm.1926.116 35/  
a spenót magjából állítottak elő saponint és ezt használták a fölszívódásra vonatkozó kísérleteiknél. Ez a mag saponin nem tiszta, valószínűleg neutrális saponin is van benne. En a levelekből előállított nyers saponint használtam a kísérleteimnél.

Friss spenótleveleket először áztató levegővel megfonnyasztottam. Majd kb. 40. fokos meleg levegőn megszáritottam.

Az így nyert száraz leveleket porrá törtem. Ennek a pornak a mennyisége kb. az eredeti friss levél mennyiségének 10% a. Visszafolyó hűtővel a levélporból a saponint forró 45%-os alkohollal kivontam. Az alkoholt leszűrtem., ledestilláltam majd a vizes maradékot vízfürdőn beszárította.

A még kissé tapadós masszát exsiccatorban tovább szárítottam és porrá törtem. Az így kapott zöld port a nyers spenótsaponint jól záró üvegben exsiccatorban tartottam. 10 gr megszáritott drogban kb. 3 gr. nyers saponin van. Ennek a saponinnak a hae-



lytikus indexe 6,1 Ph mellett 1:400- Sikerült még electrodyalisisssel a nyers saponint tovább tisztítani, ekkor a haemolytikus index 1:730, 1:1000-re nőtt. Próbálták még ezt tovább tisztítani különböző lecsapásokkal, azonban az így nyert anyagoknak sem volt nagyobb a haemolytikus indexük.

Ismeretes, hogy a biológiai hatás a saponinoknak további tisztítása után gyakran nem csak hogy nem nő, hanem még csökken is. A Merck féle sponin haemolytikus indexe 1:20,000 6:1 Ph mellett. A megszárított spenót levelek olyan haemolytikus hatást fejtenek ki, ami 0,7% Merck saponinnak felel meg. Ha 150 gr. friss spenótlevelel főzeléket főzünk, a főzelékben annyi saponin van, aminek a haemolytikus hatása megfelel 0,1 gr. Merck féle saponinnak. Ha a spenót-saponin felszívódást elősegítő hatását vizsgálják kurareval, arra a megállapításra jutottak, hogy a hatása a Merck saponinhoz viszonyítva 1:125. Azaz 150 gr. friss spenótból készült főzelékben jelenlevő saponin ugyanakkor felszívódást elősegítő hatással bír, mint 0,12 gr. Merck saponin. /Koffer <sup>9.</sup> 10. Kl. 10. ch. spenót sap./

Berger, Tropper és Fischer/ Kl.W. 1926, 5, 51/ azonban kimutatták, hogy 0,1 gr. Merck saponin embereknél a felszívódást elősegíti és gyorsítja.

Fontos az a tényező, hogy a spenótban egy olyan alkotórész található, ami az anyagok felszívódását elősegíti. Koberth vette először észre, hogy a spenót asponinnak hatása van az emésztő mirigyekre és a bélmozgásra. <sup>10</sup> Wacker/Ztsr. Biochem 1908 12, 8. /Pawlow féle kísérlettel kutyákon kimutatta, hogy a saponin a gyomorherv kiválasztásának fokozását idézi elő. A pancreas <sup>11.</sup> secretió is nő. Rittmann és Leuber/Ztsr. F.B.Ges.Exp.Med.im druck/



megvizsgálták, hogy a saponin adagolásra nő az étvágy. Ez visszavezethető a gyomor és bélmitigye<sup>12</sup>k erősebb tevékenységére.

Bicker/ Berl.Flin.Wst.1917.54.1.74./ a gyomornedv elválasztásának ~~sának~~ megnövekedését egy secretin nevű anyagnak tulajdonította. Viszont ő egyáltalában nem említette azt, hogy a spenót saponint tartalmaz. Bickelleirt jelenségei viszont teljesen azonosak a saponin hatásokkal, így tehát kétségbe vonhatjuk azt, hogy Bickel féle secretinnek különállón lenne a saponintól a hatása.

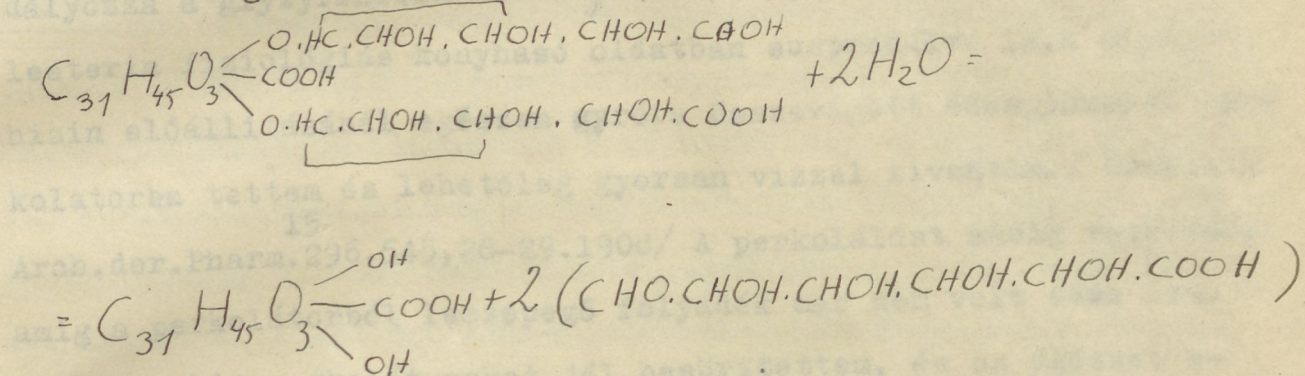
Nem csak a spenótban, más főzelékfélében is található saponin. Így burgonyában és a céklában is. A burgonya solaninja nitrogén tartalmu agycont tartalmaz, mely basikus tulajdonságu és kémiai tulajdonsága révén nem lehet közvetlen a saponinokhoz sorolni. Azonban fiziológiai sajátosságait nézve hasonlít a saponinokhoz, mert erős felszívódást elősegítő hatása van. Talán ezért is sorolják a táplálkozás szempontjából értékes spenót mellé rögtön a burgonyát.

Kísérleteim alapján a spenót saponinnal erős felszívódást elősegítő hatása van. Ha azt vesszük figyelembe, hogy a kísérleteimnél 33 gr. nyers spenótlevélből készült kivonat idézte elő a savanyu festékeknek a gyors felszívódását, egereknél perorálisan adva, akkor megerősödik az a tény, hogy nem lehet a spenót saponinját a táplálkozás tekintetében figyelmen kívül hagyni.

Másik saponin, amivel foglalkoztam, a Glyzyrrhizin volt. A glyzyrrhizint a Radix Ligquiritia tartalmazza, azonban található még a Polypodium Vulgareban, a Glyzyrrhiza Glabra és Echinátán kívül a Polypodium Pennatifidum, a Chrysophillum Glyciflacum és a Myasis Odortaban is. A glyzyrrhizin édes ízű



de nem a szénhidrátok csoportjába tartozik, hanem egy glucoronsav derivatum. Optikailag inaktiv, nem redukálja a Fehling oldatot. Kálium és ammónium sója intenzíven édes ízű. Forró vízben, alkoholban a Glyzyrrhizin jól oldódik. A forró vizes oldata kihűléskor megkocsonyosodik, Hydrolysis alkalmával glyzyrrhetinre és glucoronsavra bomlik.



A glyzyrrhizint így úgy fogjuk fel, mint a glyzyrrhetinsav glukoronzát.

Ruzicka és von Veen a glyzyrrhizint a saponinokhoz sorolták. / Ztschr, Physiol.Chem. 1926, 184.69 / Kimutatták, hogy a glyzyrrhetinsavból dehydrálás után selénnel ugyanaz a trimethyl-naph-talin áll elő, amit sapotalinnak neveztek el, mint más számtalan Sapogeninből, pld. quillaja sapogeninből. Kobert vizsgálta a-zután a glyzyrrhizin saponintulajdonságait. Mivel az édesgyö-kér vizes kivonata erősen habzik, külsőleg valóban hasonlít a sa-poninokhoz. Kobert szerint azonban a glyzyrrhizinnek semmi hae-molitikus hatása nincsen, ellenben a glyzyrrhetinsav natriumsójá-nak még 1:5000 hígításban is erős vérsejtoldó hatása van.

A glyzyrrhizin haemolitikus hatását újabb időben Bu-sacca vizsgálta meg. / Arch. Farmaceut. sper, 53.66-71.1931. / Ő a liquiritiából egy barna, nyúlós masszát állított elő. Ez oldha-tó meleg ecetsavban, kevésbé oldható, alkoholban és aetherben.



Hideg vízzel készült oldata megkocsonyásodik. Fiziológias konyhasó oldattal készített ebből a masszából egy oldatot és ennek vizsgálta a haemolytikus hatását. Olyan haemolytikus hatást figyelt meg ekkor, ami a cyklamin, solanin, sapotoxin, convallamarin és helleboreinnél észlelhető. Nyulak és emberek vérséruma megakadályozza a glyzyrrhizin haemolysisét, éppen úgy az 5%-os Cholesterin fiziológias konyhasó oldatban suspendálva is. A glyzyrrhizin előállításánál egészen apróra összevágott édesgyökeret perkolátorba tettem és lehetőleg gyorsan vízzel kivontam. / Tschirch<sup>15</sup> Arch.der.Pharm.296.545,28-29.1908/ A perkolálást addig végeztem, amíg a perkolátorból lecsepegő folyadék már nem volt édes ízű. Ezután a hig perkolátumokat jól besűrítettem, és az egészet egyesítettem. Hogy a kivonatot a fehérjéktől megszabadítsam, az egészet felfőztem és megsűrtem. A filtrátumot még kb. egyharmad részre bepároltam. Kihűlés után óvatosan annyi kénsavat adtam hozzá, amíg már pelyhes csapadék~~ket~~ nem keletkezik. A kiváló pelyhes csapadék a nyers glyzyrrhizin, ami kb.6-7%-át teszi ki a drognak. Ez hig kénsavban kicsit oldódik. Lassanként a pelyhes csapadék a folyadék aljára ülepszik és ott barna nyúlós masszává tömörül. Miután már az egész csapadék az állandó kevergetés közben így összetömörült, a folyadékot leöntjük, és a csillogóan selymes fényű masszát mozsárba téve dest, vízzel mossuk. A dest. vízzel történő kimosást dekantálva végeztem. Miután a pisztilus segítségével a masszát jól átgyurtam, vízzel kimos- tam, a kénsav szennyezéstől megszabadult, elcesztette selymes x fényét és barna törékeny rögös anyaggá alakult. Ezután kipréseltem belőle a vizet és háromszoros mennyiségű 96%-os alkoholban feloldottam. A nyers glyzyrrhizin tisztítása / Schmidt Pharm.Chemie./ a primaer kálisójjával történik. A cc. alkoholos oldatához annyix alkoholos kálilugot teszünk, míg a sárgás barna színe élénk narancsszínűre nem változik, azaz amíg a lug ki-



csit feleslegbe nem kerül. Ezután a tertiaer kálium-só leválik szürkésbarna massa alakjában, amit alkohollal jól kimosunk. Ezután forrón kb. kétszeres mennyiségű jégecetet adunk hozzá, majd hidegen átkristályosítjuk. Ezt az átkristályosítást háromszor végrehajtjuk. A kristályokat mindig alkohollal lemossuk. A háromszori átkristályosítás után halványsárga kristályokat kapunk. A glyzyrrhizin káliumsója intenzív édes. Ebből a primaer kálisóból állítjuk elő azután a glyzyrrhizin olomsóját. A glyzyrrhizin kaliumsóját nagyon hig alkoholban oldjuk, ezután olomacetát tömény oldatát öntjük bele, mind addig, amíg csapadék már nem képződik. Ekkor egy nehéz fehér csapadék keletkezik. A csapadékot előbb dekantálva mossuk, majd szűrőre gyűjtjük és úgy mossuk, dest. vízzel. Ezután a csapadékot nagyon hig alkoholban suspendáljuk és elbonjuk, kénhydrogénnel. Az olomsulfid az oldat aljára ülepszik le. Ezután melegen szűrjük az oldatot és így távolítjuk el belőle az olomsulfidot. A filtrátum hidegen megkocsonyásodik. A filtrátumot szárazra pároljuk és a maradékot jégvetből átkristályosítjuk. Ekkor a glyzyrrhizin szintelen pikkelyek formájában kikristályosodik. Ha ezeket a kristályokat cc. alkoholból átkristályosítjuk, prizma szerű kristályokat kapunk. Az így kapott kristályokat kb. 60 fokon megszárítjuk, majd exsiccatorba tesszük. A szintelen glyzyrrhizin kristályok op.-ja 203-205 között van.

Tschirch az előállításnál a következőkre hívja fel a figyelmet: a perkolálás alkalmával a perkolátorból távolítsuk el lehetőleg az összes levegőt, nehogy erjedés álljon elő. A perkolálást gyorsan végezzük; a nyers glyzyrrhizint a kén-savtól nagyon sok mennyiségű vízzel tisztítsuk meg.



A glyzyrhizin oldata 50 rész 25%-os alkohollal készülve, mész és barytvizzel összehozva csapadékot ad. Calcium és baryum choloriddal, vascholoriddal és olom ecetáttal, nehézfém sók 2%-os vizes oldatával 24 óra múlva vastag, tiszta kocsonyát képeznek.

16.

A glyzyrrhizin kimutatása úgy történik, /Rosenthaler, der Nachweis org. Verbindungen./ hogy meg kell próbálni lehetőleg tömény oldatból a glyzh. kénsavval vagy sóval kicsapni. Ha sok extrakt anyag van jelen úgy kell eljárni, hogy az ember az oldatot vagy a folyadékot lehetőleg koncentrálja és a savval összehozott maradékot híg alkoholban ki kell főzni. Neutralizáció után / egy kis alkáli többlet nem árt / ismét bekonzentráljuk; kevés vízzel felvesszük, majd a glych.-t koncentrált só savval lecsapjuk. A kivált csapadék édes ízét vizsgáljuk és a viselkedését a sav hydrolysisnál.

17.

Belsőleg a glych. nem mérgező hatása / Madaus Biologisches Heimi tel2. / Subcut. inj.-nál localis ingerlő hatása van, iv.inj. nál olyan mérgező hatása van mint a saponinoknak. Mint általában a saponinoknak expectorans hatása van. Ezért használják édesgyökeret a köhögés elleni tea keverékében. Wasicky / Phytho therapie bd, 17.1936 / szerint peroralisan egyáltalán nem szívódik fel, a nyálkahártyára izgató hatással van, haemolyticus indexe

18.

nagyon kicsi. Föhner / Arch f. exp.pat.und pharm.105.1925. / a liquiritiának a hashajtó hatását vizsgálta egereknél. 10 mg gyökér port teljesen hatástalan volt, ha azonban ugyan olyan mennyiségű senna levelet kevert hozzá, a különben / orás kiürülési időt meggyorsította 2, 2 és fél órával. A széklet híg volt, vagy egészen folyékony. Szerinte a radix liquirita pora a beleket a senna iránt érzékenyebbé tette. Valószínűleg itt is a senna hatóanyagok gyorsabb felszívódása következett be és ez a glych.-nek köszönhető. Mint kísérleteim is mutatták a glych. az anyagok felszívódását

19.



ban használt senna liquiritia keverék.

A harmadik saponin amivel foglalkoztam a quillaja volt. / Jakabházy- Lsekutz Gógógyszerismeret./ 100 gr durván porított panama kérget visszafolyó hűtőt alkalmazva, 200 ccm 96%-os alkohollal alkohollal félóraig kivonjuk. A kivonást még kétszer megismételjük 100 ccm alkohollal, végül kisajtoljuk. Az egyesített kivonatokat melegen megsűrjük, majd térfogatának egyharmad részére bepároljuk. A kihülés után 50 ccm aethert adunk hozzá. Az így kicsapott saponint lecentrifugáljuk. Ezután elegendő tömény alkoholban oldjuk és aetherrel ismét kicsapjuk, centrifugáljuk s vacuumban szárítjuk. A kísérleteimet ezzel a három előállított saponinnal végezte,

Már régóta a vitális festés nyújt felvilágosítást a fiziológiai felszívódás mechanizmusáról. A vitális festés segítségével könnyen ítéletet alkothatunk, hogy vajon egy anyag gyorsítja e a felszívódást? Már husz évvel ezelőtt Overtón a lypoid theoriának fő pilléréül a vitális festést állította. Pedig az idők folyamán kiderült, hogy éppen erről az oldalról lehet a lypoid theoriát a legjobban támadni.

Vitális festéseknél sok nagy nehézséggel kell megbarcolnunk. Az organikus festékanyagoknak nagyon komplikált strukturájuk van, a molekulasúlyuk nagy. Ha pedig a diffuzioképességüket nézzük, az adsorbtíot és az elektrolytek hatását vizsgáljuk, - kimondott kolloid tulajdonságot mutatnak. A festékek a kolloidelektrolytek csoportjába tartoznak és mint ilyenek több kevésbé szétesve, dissotálva vannak. További nehézsége abban rejlik, hogy mint indikátorok viselkednek. A színük a reakció hatására változik, reductió után teljesen el is színtelenedhetnek. A festékek festőképességét a fehérjék is befolyásolják.



Végül fontos, hogy a festékek, mint technikai productumok gyakran kísérő anyagokat tartalmaznak. Ezek rendszeren sók, többértékű kationokkal, amelyek nem csupán mint sejtmérgek veszélyesek, hanem kis mennyiségben is megváltoztatják az élő sejt permeabilitását, - elősegítik, vagy éppen gátolják. Mégis ilyen nehézségek ellenére is a vitális festés nagyon alkalmas a felszívódás vizsgálatára. Paul Erlich tette azt a híres megállapítást, /The rap, <sup>20</sup> Monatschr./Maerz. 1.1887/, hogy a festékbázisuk éppen úgy mint a szintelen organikus bázisok neurotropok és lipoidtropok. Ezen a megállapításon alapszik Overton lipoidtheoriája/ Vertel- <sup>21</sup> jarschr. d. Naturforsch. Gesell. in Züri ch/ 40.1.1895, 44, 88, 1899. A plazmafalat zsírszerű falhoz hasonlítja, és így magyarázza meg a festékbázisok könnyű felszívódását. Már Overton felsimerte, hogy a lipotropikus és cytotropikus festékek nem kivétel nélkül festékbázisok, hanem bizonyos sulfosavas festékanyagok is ilyen tulajdonságot mutatnak. A bázikus festékek gyakran behatolnak vizes oldatokban a sejtekbe, a növényi sejtekben savakhoz kötődnek, az állati sejtekben granulákban halmozódnak fel. a másik oldalon olyan festékbázisok állanak, amelyek nagy lipoidoldékonyságuk ellenére is nehezen hatolnak be az egyes sejtekbe. Bár ezek rendszerint erősen kolloid tulajdonságúak, és elektrolitektől könnyen kicsapódnak. Különösen Ruhland/<sup>22</sup> Jahrb.f. Wiss. Bot. 51, 376, 1912./ figyelmeztetett arra, hogy vannak olyan savanyu festékek, melyek lipoid keverékekben oldódnak és mégsem hatolnak be a sejtekbe. Különösen a sulfosavasok. A lipoid theoriával ellentmond, hogy van nagyszámu savanyu festék, amely minden tekintetben lipoid-oldhatatlan és mégis egyes sejtek belsejébe hatol, sőt generális festődést is okoz. Béka veseepithelt sike-



Ezekben is a magas disperzitású savanyú fest ékek diffuse, az alacsonyabb disperzitásúak granulákká halmozódnak fel.

Az ellentmondásokból mi is következik a lipoid theoriára vonatkozólag? Höber azt a megállapítást tette, hogy a savanyu lipoidokban oldhatatlan festékeknek a felszívódása egészen más jelenség, mint a lipoidban oldhatóknak. A lipoidban oldhatóknál passiv, a lipoidban oldhatatlanoknál aktiv felszívódásról beszélhetünk. Az aktiv felszívódás a sejtek életműködéséhez van kötve. A lipoid oldékony, könnyen behatoló anyagok egyrészét sejtidegen mérgek, viszont a lipoidban nem oldódók fontos tápanyagok, mint a cukrok, aminosavak és sók. Ez a tény vezette Höbert az aktiv fiziológiai felszívódáshoz. A passzív fizikai áteresztő képesség mindég jelen van. Övert<sup>on</sup> azon véleményen volt, hogy a savanyu festék egészen kevés kivétellel nem tud növényi sejtekbe behatolni. Küster/Jahrb.f.wissensch.Bot. 50



261, 1911. *Wissensch. Mikr.* 35, 95, 918. / ezt megdöntötte, mert igenis megfestődnek ezek a sejtek is, annál könnyebben minél kevésbé kolloidális a festékanyag. Ebből következik azután Ruhl-  
24.  
land ultrafilter theoriája. / *Jahrb. f. wissensch. Bot.* 51, 376, 1912 /  
melyszerint a felszívódást csupán a festékszemcse nagysága határozza meg. A plazmafalt Ruhl-land ultrafilterhez hasonlítja, mely a finoman dispers részecskéket átereszt, a durvákat ellenben nem. Valóban messzemenő pararellizmus adódik a megfestés gyorsasága és a dispersitás között. De hogy a dispersitás nem egyedül lényeges körülmény, mutatja az, hogy lipoidoldékony, erősen kolloid karakterű bázikus és savanyu festékek könnyen felszívódhatnak. Ami még gyenge oldala az ultrafilter-theoriának, az az, hogy Ruhl-land szerint minden sejt a magas dispersitású festékanyagokat beengedi hatolni a belsejébe. Collan-  
25.  
der / *Jahrb. f. Wissensch. Bot.* 60. 354. 1921. / szerint valószínűleg ez arra vezethető vissza, hogy Ruhl-land elhalt anyagokkal kísérletezett. Az elhalásnál ugyanis a plazmafal permeabilitása növekszik. Ez úgy magyarázható, hogy a plazmafal duzzasztó víz szabaddá válik, a porusokon át így szabad lesz az út. A porusok ugyanis adsorbeálva vizet tartalmaznak, viszont a vizet elvesztve az anyagokkal szemben áteresztőbbek lesznek.

Hogyan magyarázzuk mégis azt, hogy a dispersitás szerepet játszik a fiziológiai permeabilitásra képes sejteknél?

Ezt úgy értelmezhetjük, hogy a plazmafalban reversibilis kapcsolódási folyamatok játszódnak le, amelyek az előbb említett módon a permeabilitást megváltoztatják. Hogy egészen más jelenség a lipoidban oldhatatlan savanyu festékeknek a felszívódása, azt direkt kísérletekkel is bizonyítják. Ugyanis a fizi-



ológiai permeabilitást el lehetett nyomni, a fizikait ellenben nem. Hertz,<sup>26.</sup>/Pflügers Arch.197.1 1922/ végzett ilyen kísérleteket. neki sikerült narcoticumokkal a fiziológiai felszívódást gátolni.

A lipoid oldékonyság és a vitális festés kérdése még egyáltalán nem megnyugtató, hiszen nem tisztázza azt, hogy miért festenek lipoidban oldhatatlan festékbázisok és miért nem festenek bizonyos lipoidban oldódó festékek növényi sejteket, ellenben állati sejteket igen.

Ha összegezve nézzük a vitális festés<sup>Höber</sup>re vonatkozólag, ~~szerintem~~ a felszívódás szorosan összefügg a sejtek működésével. A sejt életműködése közben import és export folyamatokat bonyolít le. A narkotizáló kísérletek még jobban megerősítik a fiziológiai felszívódás jelenlétét, mert a fiziológiai permeabilitást lehet csak narkotizálni, a fizikait ellenben nem. A kísérleteimben azt vizsgáltam, hogy a saponinok milyen hatással vannak a vitális festésre.

Mivel pedig a vitális festése szolgál a felszívódás egyszerű kimutatására egyben tulajdonképpen a felszívódás gyorsaságát vizsgáltam saponinok jelenlétében. Így egyszerű metodus segítségével mutattam ki, mennyire nem lehet indifferens anyagnak tekinteni a succus liquiritát, a spenot saponinját, vagy a Quillaja saponint.

Miután már említettem, nem érvényes Overtonnak az a feltevése, hogy lipoidban oldhatatlan savanyu festékek nem hatolnak be az élő állati sejtekbe, Ed dig sikerült már szoptax állatoknál savanyu festékekkel szervsejteket generálisan megfesteni.

Schulemann azt írja, /Tabulae Biologicae, Oppenheimer, S.Dru-



ok aus b.4,1927./ hogy a savanyu festékekkel peros. intensív vitális festést nem lehet elérni. Kísérleteimben csak savanyu festékekkel dolgoztam. A festékek abban a mennyiségben, amelyben adtam őket, per os vitális festést létesített egereken. Ezt a festést a saponinokkal nagymértékben meg tudtam gyorsítani.

Az első festék amivel dolgoztam a trypankék volt. kb.20 gr súlyu egyforma egereket választottam. A trypankékből lehetőleg tömény oldatot készítettem. Az állatoknak 1.46 ccm oldatot adtam be, azaz 0.035.gr festéket. Saponinnak glyzyrrhizint használtam. A glyz.-ből egy suspensiot készítettem. Ha a glyz.-port dörzsölő csészébe tesszük, előbb pár csepp vízzel benedvesítjük, majd a pisztílussal erősen dörzsöljük, éppen olyan csattogó hangot ad, mint ahogyan a Gyógyszerkönyv az emulsioknál előírja. A glyz. nagyon bevált mint emulgens és a vízben nem oldódó anyagokat tartós suspensioban tartja. A suspensiot úgy készítem, hogy 0.5 ccmben/1gr glyz. legyen.

Az egereknek üvegsonda segítségével beadom a trypanvöröset és a glyz.-t., az említett mennyiségben. A kontrolok tisztán csak festéket kaptak. Az állatok minden nap ugyan ezeket a mennyiségeket kapták. Négy nap múlva a saponin és festékekkel kezelt állatok füle élénk vörös a bőrükön mindenütt látszik, hogy a festék nagymértékben felszívódott. A kontroloknak a színe a negyedik napon még nem változott. A csupán glyz.-el etetett állatok bőre is pirosodik. Ha a festék adagolást tovább folytatom, elérkeztem egy olyan ponthoz, amikor már az állatok bőre nem vett fel több festéket, szint azt mondhatom, hogy telitődtek festékekkel. Ekkor már lényeges változás a saponinos és kontrol állatok között nem volt.

Tehát a



A másik festék, amivel dolgoztam, az aceto-purpurin volt. Az előbb leírt kísérlettel analog módon végeztem el a második kísérletemet, a festék nek és a glyz.-nek a mennyisége is annyi volt mint mint az előbb leírtam. Három nap múlva, mindennapi etetés után a glyz. és acetón-purpurinnal kezelt állatok élénk piros. A különbségét a saponinos és a kontrol állatok között még jobban lehet látni, mint az előző kísérletnél. Ha pedig a mindennapos etetést megszüntetem, az aceto-purpurinnal kezelt állatok a színük vörösségét tovább megtartották, mint a trypán-vörössel kezelték.

Következő kísérletemben az egereknek 0.035 gr Trypán-kéket adtam és 1 cgr. glyz.-t. Öt nap múlva a glyz.-es állatok bőre erősen kék színű lett, A kontroloké halványabb. A felszívódás közötti különbség jól látható.

A következő festék a kongóvörös volt. Egy cgr. glyz-t adtam 3cgr kongó vörössel. Az ötödik nap elteltével, ha minden nap kezeljük az állatokat, a saponinosok bőre kicsit pirosabb, a kontrolok változatlanok. A 7-8 napon sok állat megdöglik ezek közül. Tehát a glyz. itt is elősegítette a festék felszívódást, azonban olyan intenzív vitális festést nem lehetett elérni, mint az előbbi festékeknél.

Ebből a négy kísérletből az látható, hogy a glyz, valóban a saponinokhoz sorolható, mert a felszívódást erősen megnöveli. A radix liquiritia porát és a succus liquiritát nem tekintjük tehát biológiailag közönbös anyagnak, hiszen 6-7% glyz.-t tartalmaz az édes-gyökér.

Ezután azt vizsgáltam, ha nem egymásutáni napokon kezeltém az egereket, hanem időt hagytam a festék kiürülésére, és ha nem ilyen nagy mennyiségű festékkel dolgozom, akkor jön-e létre



vitális festés.

Trypánkéket 6 mgr.-ot 0.5 ccm vízben oldva és egy cgr, glyz.-t adtam az egereknek, mégpedig úgy, hogy csak minden páratlan napon. Titenöt naposn keresztül tehát nyolcszor etettem az állatokat. A tizen-öt nap elteltével semmi változás nem következett be, mind a saponinos, mind a Kontrol állatok szintelenek voltak.

Tehát ezen a módon vitális festést még a glyz. jelenlétével sem lehet előidézni.

Ezután a spenótból előállított nyers saponinnal vizsgáltam azt, hogy miképpen befolyásolja a felszívódást? Egereknek adtam 1-5 cgr spenót~~at~~ saponint és 1cgr Trypánkéket. A második etetés után az egerek kezdenek kékülni, a kontrolok színe változatlan. A harmadik napon a saponinosek színe erősen kék, s negyedik napon a kontroloknak a bőre is kezd kékülni. A tisztán spenóttal etetett állatokon semmi változás nem jön létre.

Tehát, amíg a glyz.-ből 1.5 cgr négy nap után hoz létre tripánkével totális vitális festést, a spenót már a negyedik napon. Tehát a spenót saponin így biológiailag activabb még a glyzirr.-nél is.

Kongo-vörös vizes oldatából 3cgr.-ot adtam az egereknek és egyideűleg 1.5 cgr spenótot. A kontrol állatok csupán festéket kaptak. Az ötödik nap elteltével, a mindennapi kezelés után, már lényegesen jól látjuk a különbséget a saponinos és kontrol állatok színe között. Azonban a felszívódás nem olyan nagy mértékű mint pl. a trypánkék esetében, mert a hatodik nap elteltével a kezelés után csupán kis mértékben pirosak még mindig, a kontrolokkal összehasonlítva. Tehát a kongóvörös nehezebben szívódott fel, mint~~a~~ a Trypánkék.



A másik festék amit a kísérleteimnél használtam, a Neu-Vital-Rot volt. Az egereket 3 cgr festékkel és másfél cgr. spenottal etettem naponta. A spenot saponint kapott egerek szemében a kontrolokkal már a másodszori kezelésre élénk pirosak lesznek. A negyedszeri kezelés után már a kontrolok is élénk pirosak, az ötödszöri kezelés után a színük intenzitása eléri a spenót saponinosokét.

Tehát a Neu-Vital-Rottal a festés igen gyorsan bekövetkezett és a spenót saponin hatására a felszívódás légyegesen meggyorsult.

Ezután Benzopurpurinból hidegen 1/2 %-os oldatot csináltam 555 mgr festéket adtam az állatoknak, másfél cgr. spenot saponinnal. Az első két nap naponta egyszer kezeltem az állatokat, a harmadik napon naponta kétszer, a negyedik és ötödik napon háromszor. A festék nem szívódott fel. Hogy a vitális festést valóban a saponin gyorsítja meg, a Quillaja kéregből előállított saponinnal ellenőriztem a kísérleteimet. Egy cgr quillaja saponint adtam három cgr. Neu Vital-Rottal az egereknek. Már a második etetés után a festék teljesen felszívódott, míg a kontrol állatok színe teljesen változatlan maradt.

Tehát a felszívódás meggyorsulása a saponinnak tulajdonítható az az előző kísérleteimben is.

Hogy milyen nagy a különbség a saponinos és a kontrol állatok között, azt legjobban akkor látjuk, ha az állatokat felboncoljuk. A tripankék és a spenottal etetett állat májában mikroszkóp alatt rengeteg apró festékszemcsét látunk. A legszembeütőbb a különbség a veséken. A saponinos állat veséje egészen kék, a kontrollé normális színű. Intenzív vitális festés jön létre Neu-Vital-Rottal és spenot saponinnal. Ha ilyen



állatot felboncolunk, az egész állat diffus piros színű.

Intenzív vitális festés jön létre Neu-Vital-Rottal és sponot saponinnal. Ha ilyen állat és a kontroll állat máját quarchomokkal és vízzel eldörzsöltem, az egészet lecentrifugáltam, a víz egészen vörös színű volt, a kontrollé egészen halványszínű.

Ezek után a káposztából és a céklából próbáltam saponin tartalmú kivonatot készíteni. Mindkét növényt megszáritottam, 45 fokos forró alkohollal kivontam és az így nyert kivonatot besűrítettem. Mindkét esetben nyúlós masszát kaptam, mely azonban a vitális festést nem gyorsította.

A felszívódását a festékeknek, sikerült azonban epesavval meggyorsítani. Arloing,<sup>28</sup> Langeron<sup>29</sup>, és Spasstich /Compt. rend. Soc. Biol./ 91.943.1924/ a gyomornyálkahártya átjárhatóságát epesav hozzáadására annyira megnövelték, hogy fehérjék könnyen áthatoltak rajta. Euler<sup>29</sup> /h.Lettre. Inhoffen, Über Sterine Gallensaure, S, 147./ epesav natrium sóját vízben feloldotta és a carotin felszívódást gyorsította meg.

A kísérleteimben az egereknek 5%-os Suprachol oldatból adtam 0.5 ccm.-t ugyanekkor 3 cgr. Neu-Vital-Rottal-t egy ccm. vízben feloldva. A harmadik negyedik nap elteltével lényeges különbség látszik a Suprachol és a kontroll állatok színe között. Tehát az epesavak szintén meggyorsítják a festék felszívódását. De míg a vizsgált saponinoknál a felszívódás meggyorsulása rögtön látszik, az epesavaknál csak pár napi etetés után. Az epesavaknak, mivel kémiai szempontból nagyon hasonlóak a saponinokhoz, - azonkívül haemolitikus hatásuk van, a felszívódást elősegítő hatásuk a mechanizmusa úgy valószínűleg rokon a saponinokéval.



A felszívódásnál lényeges szerepet játszik az, hogy a saponinok a felületi feszültséget csökkentik. Stalagmometer segítségével meghatároztam az egy%-os spenotsaponin cseppszámát. Saponária gyökérből decoctumot készítettem, egy a tiz arányban. Azt találtam, hogy a decoctum cseppszáma közel áll nagyon a spenot saponin 1%-os oldatáéhoz. Du Noüy féle felületi feszültséget mérő készülékkel az eredményt ellenőrizve, az 1%-os spenót saponin felületi feszültsége majdnem azonos az 1:10 arányban készített saponária decoctumével.

Hogy a spenot saponin megváltoztatja-e a diffúzió sebességét, azt dializáló hárttyákkal és gelatin oldattal vizsgáltam. Egy%-os Neu-Vital-Rot oldatot csináltam és fél%-os spenotot. (festék diffundált át) A kívül lévő dest.viz színe pirosabb, *szenotósnál* mint a csak festéket tartalmazó hüvelynél.

Ezután készítettem 5%-os gelatiná oldatot és kémcsövekbe öntve hideg helyen megfagyasztottam. A gelatin fölé öt cm Neu Vital-Rotot rétegeztem, A Festékből egy %-os oldatot, a saponinból fél %-os oldatot használtam. Egy nap elteltével, semmi különbség nem látszik, a spenot saponint tartalmazó festék nem diffundált sebesebben, mint a tiszta festék. Ugyanezt a kísérletet, ugyanilyen koncentrációju oldatokkal trypánkékkal is megcsináltam. A trypánkék a gelatinba jobban diffundál, mint a Neu-Vital-Rot, azonban a tiszta festék és a spenotos diffúziója között különbség nem látható. A trypánkéknél meg kell jegyeznünk, hogy mind a zselatinban, mind pedig a dest. vízben való dialízise alkalmával előbb egy piros festékanyag diffundál.



Mivel a spenot saponin a felszívódást nagyon gyorsítja, felmerülhet az a kérdés, hogy mennyiben játszik szerepet a spenót az allergiás megbetegedéseknél. Az erre vonatkozó kísérleteimben tengeri malacokat etettem egy hétig egy lized ccm. tojásfehérjével és 20 cg. spenot saponinnal. Ezután két hét étetési szünet után egy ccm. 1:a 100000-es hígításu tojásfehérjét adtam az állatoknak, mire ezek nyugtalanok lettek, azonban allergiás sockot nem kaptak. Tehát spenóttal nem sikerült tengeri malacokat sensibilizálni. Kísérleteimben rávilágítottam arra, hogy mis is tulajdonképpen a spenót felszívódást elősegítő hatásának a mechanizmusa. Ez valószínűleg úgy magyarázható, hogy a sejttel holesterin-jével a saponin vegyületet alkot így az egész permeabilitást ezzel a szerepével megváltoztatja.

Tehát kísérleteim alapján, a saponinok nehezen felszívódo anyagokat is felszívódásra készítenek. Továbbá tisztáztam azt, hogy nem lehet csupán a felületi feszültségcsökkenéssel és egyéb fiziko-kémiai jelenségekkel magyarázni a saponinok felszívódást elősegítő hatását mert ez egy speciális pharmacodynamikai jelenségnek fogható föl. Azonkívül arra is rá lehet mutatni, hogy a rezorptió fokozóhatást és a saponin hemolytikus hatása között paralellizmus nincs. Ez valószínűleg azért van, mert a genineknek egészen más a haemolytikus indexük mint az eredeti saponinnak, viszont a szervezet a saponinokat néha geninekig lebontja. Azonkívül nem lehet a saponinok hatásmechanizmusát kísérleteim alapján azzal magyarázni, hogy a bélre helyi izgató hatással vannak, és így segítik elő az anyagok felszívódását.



A következő probléma az volt, hogy tisztázzam a saponinok felszívódást elősegítő hatásának mechanizmusát. Egereknek colloidalis cholesterin oldatát adtam 1%-osat egy kübcm.-t egymásután két napon. Azután quillaja saponin és festékekkel próbáltam az egert per os megfesteni. A festést kétszeri etetés után nem sikerült, tehát a festék nem szívódott fel. Tehát intravena~~s~~ injectioval colloid cholesterinnel sikerült a vitákis festést kivédenem.

Ha ismét áttekintjük a kísérleteim eredményét azt látjuk, hogy a saponinok felszívódását elősegítő hatásának nagy jelentőséget kell tulajdonítanunk. Az eddig biológiai szempontból inactivnak tulajdonított glyzýrrhizin és spenót saponin lényegesen gyorsítják a felszívódást. Kísérleteimben a savanyu festékek felszívódását gyorsítottam meg, amelyke normális körülmények között egyáltalán nem, vagy csak nehezen szívódnak fel. Tehát a saponinok felszívódást elősegítő hatásának az a gyakorlati haszna., hogy olyan gyógyszerek amelyek per os nehezen szívódnak fel, a saponinok hatására könnyen felszívódhatnak. A savanyu festékekkel történő vitális festést is eddig intravena~~s~~ injektálás sal végezték, ~~xx~~, kísérleteimben pedig a festékek saponin hatására per os is jól felszívódtak.

A spenót saponijának vizsgálatával rámutattam arra, hogy a táplálkozás szempontjából sem közönbös, hogy a spenót saponin tartalmaz. A saponin tartalma főzelékféléknek valószínűleg hatásuk van az egyes táplálkozási zavarokra, mivel idegen káros anyagoknak a felszívódását is elő segíthetik. Hogy a táplálkozás a gyakori spenot és tükörtöljás fogyasztásával mégsem keletkezik allergia, azt a saponinhoz való szokásnak tulajdoníthatjuk. Ez a hozzászokás ugy értelmezhető, hogy a szerve-



vezetben cloresterin depot jön létre. Az allergiás megbetegedéseknél gyakran említik a saponin tartalmu főzelékféléket. Valószínűleg olyan tulérzékeny egyéneknél, akiknél ez a cholesterolin depot nem jön létre, a saponin sensibilizációt hoz létre.





Forrásmunkák.

1. Blumenschrom/Archiv f.exp.Path. u. Pharm.197.6.584.1941./
2. Woudward és Alsberg/ Journ. of. Pharmacol.a.exp. therapeut.8. 109 1911./
- 3.Brandl és Mayr / Arch.f.exp. path. u.Phar.59.266.1908/
- 4.Schulz/ Arb d.Pharmakol.Inst.zu. Dorpat 1475.1895./
- 5.Friboes/ Beitrage zur Kennt nis der Gaaajakpreparate,Stuttgart/
6. Rywosh/ Archiv.f.d.ges.Physiol.196.643.1921./
7. Dafert/Zeitschr. f. Untersuch.Lebensmittel 1930.60.408./
8. Kofler és Fischer / Arch.f. Exp.Path.u.Pharm.1926.116.35./
9. Koffler/W.Kl.1926.5,51/
10. Wacker/ Zeits,Biochem 1908 12,8./
11. Rittmann és Leuber/Zeitsch.f. B.Ges.Exp.Med.im Druck/
12. Bickel/ Berl.Klin.Wst. 1917.54.1.74./
13. Ruzicka és von Veen/Zeschr, Physiol.Chem. 1926,184.69./
14. Busaca / Arch.Pharmae.spe. 53.66-71.1931./
15. Tschirch / Arch.der,Pharm.296.545.28-29.1908./
16. Rosenthaler / Ber Nachweis org.Verbindungen./
17. Madaus / Biologis Heilmittel.2./
18. Wack / Phyto therapie 17.1936/
19. Föhner/Arch.f.exp.pat.und pharm. 105.1925./
20. Erlich/ Therap,Monatschr. Merz 1. 1887./
21. Overton / Viertel Jahrschr.d.Naturforsch.Gesel.in Zürich 40.1.1895  
44,88.1899
22. Ruhland / Jahrb.f. Wiss.Bot.51,376,1912./
23. Schuleman / Arch.D.Pharmac.250,252,1912.Biochem. Zeitschr.80./
24. Ruhland / Jahrb.f.wissensch.Bot.51.376.1912./
25. Collander / Jahrb.f.Wissensch.Bot.60.354.1921./
- 26.Hertz/ Pflügers Arch.197.1..922./
27. Schulemann / Tabulae Biologicae 4,1927./
28. Arlorn, Langeron, /Compt.rend.Soc.Biol.91.943.1924./



Ez úton mondok köszönetet Dr. Jancsó Miklós egyet. tanár úrnak, aki megengedte, hogy intézetében a doktori értekezésemhez szükséges kísérleteket elvégezzem. Köszönetet mondok azért, hogy munkámban tanácsaival segítségemre volt. Hálás köszönettel tartozom Birner Zoltán magántanár úrnak, aki laboratóriumi munkáimban és értékes felvilágosításaival támogatott.